耳鼻咽喉科領域感染症における AM-715の基礎的・臨床的検討

杉田 麟也¹⁾・河村 正三¹⁾・市川銀一郎¹⁾・藤巻 豊¹⁾
和田 昌士²⁾・大沢 博之³⁾・渋井 弘一⁴⁾・出口 浩一⁵⁾

A Fundamental and Clinical Study of AM-715 in the Otorhinolaryngologic Field

Rinya Sugita, Shozo Kawamura
Ginichiro Ichikawa and Yutaka Fujimaki

(Juntendo University)

Masashi Wada
(Tokyo Rosai Hospital)

Hiroyuki Osawa
(Koshigaya City Hospital)

Koichi Shibui
(Asoka Hospital)

Koichi Deguchi
(Tokyo Clinical Research Center)

A fundamental and clinical study of AM-715 was carried out with the following results.

1. AM-715 was administered to 78 patients with infection in the field of otorhinolaryngology. The effective results were obtained as follows: 100% in acute suppurative otitis media, 78% in acute exacerbation of chronic otitis media, 70% in sinusitis and 80% in tonsillitis.
2. The antibacterial activity of AM-715 was superior to that of pipemidic acid against *S. aureus*, β -*Streptococcus* Group A, *S. pneumoniae* and *P. aeruginosa*.
3. The peak level of AM-715 in aural discharge was 0.47 μ g/ml four hours after a single oral dosing of 200 mg and 0.64 μ g/ml three hours after a single oral dosing of 400 mg.

1) 順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 河村正三教授)

2) 東京労災病院耳鼻咽喉科

3) 越谷市立病院耳鼻咽喉科

4) あそか病院耳鼻咽喉科

5) 東京総合臨床検査センター研究部

4. Vertigo was observed in 2 (2.5%), nausea and diarrhoea in 1 (1.3%) of the 78 patients treated with AM-715.
5. AM-715 is a useful antibacterial agent in the field of otorhinolaryngologic infections.

は じ め に

耳鼻咽喉科領域の感染性疾患の主な原因菌は、グラム陽性球菌は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, β -*Streptococcus* Group A など、グラム陰性桿菌は *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* および *Proteus* 属の菌などである¹⁾。

AM-715 は図1のような化学構造式を有する 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid である。類似薬剤としては Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) などがあるが、本剤はこれらの薬剤とは異なり、グラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌にも広く抗菌力を有するのが特徴であり、経口投与により腸管から吸収されるので耳鼻咽喉科領域でも有用性を期待される抗菌製剤である²⁾。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715

著者らは杏林製薬からAM-715の提供をうけ、耳鼻咽喉科領域の化膿性疾患に対する本剤の臨床効果、副作用、試験管内抗菌力、血中および耳漏内濃度などの基礎的、臨床的検討をおこなう機会があったので、その成績の概要を報告する。

対 象

昭和55年1月末より3月末日まで順天堂大学、越谷市立病院、東京労災病院、あそか病院の各耳鼻咽喉科外来を受診した15才以上の感染症患者78名である。

妊娠および授乳中の患者、Nalidixic acid系にアレルギーの既応歴を有する患者、15才未満の患者は対象から除外した。

基 礎 的 検 討

1. 試験管内抗菌力

i) 実験方法：初診時に膿または分泌物を滅菌綿棒で採取し、Trypticase Soy Broth (TCS Broth) に保管し、その日のうちに東京総合臨床検査センターで細菌検査をおこなった。使用培地はウサギ血液寒天培地、BTB培地、GAM寒天培地、TCS Broth など、咽頭粘液は好気培養のみを、また耳漏や膿は好気、嫌気培養の両者を実施した。そして分離同定した菌につ

いては化学療法学標準法に従いAM-715に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また、AM-715の対照薬としてPPAの抗菌力を比較検討した。

ii) 実験成績：各被検菌株の抗菌力は表1, 2に示した。AM-715は*S. aureus* 0.39~1.56 μ g/mlでピークは0.78 μ g/mlに、 β -*Streptococcus* Group Aは0.39~6.25 μ g/ml、*S. pneumoniae*は6.25~12.5 μ g/mlであり、

Table 1 Sensitivity correlogram between AM-715 and PPA

Table 2 Sensitivity correlogram between AM-715 and PPA

Table 3 Aural discharge concentration of AM-715

Case	Sex	Dose (mg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			Serum		Aural discharge			
			60 min.	120 min.	60 min.	120 min.	180 min.	240 min.
1. U.T.	M	200		0.49		0.37	0.44	0.47
2. T.F.	F	400	1.22		<0.2	0.54	0.64	

グラム陰性桿菌の *P. aeruginosa* は $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ でピークは 0.1 または $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあった。

P P A は *S. aureus* に対して $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と広い範囲に分布しているが、大部分の株は $25 \mu\text{g/ml}$ および $50 \mu\text{g/ml}$ に集まっていた。また β -*Streptococcus* Group A および *S. pneumoniae* は、*S. pneumoniae* の 1 株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ であるのを除くと全株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。一方、*P. aeruginosa* には $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ でピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあった。

2. 血中濃度および耳漏内濃度

i) 実験方法：血中濃度および耳漏内濃度測定には、検定菌として *E. coli* NIHJ JC-2 株を、検定培地には感受性ディスク培地を使用し

た。血清の希釈液には pH 6.0, $\frac{1}{15}$ M の磷酸 buffer を用い薄層カップ法、耳漏内濃度は薄層ペーパーディスク法 (6.5mm ディスク, 栄研) によって行なった。

薬剤投与は、慢性中耳炎増悪をきたし耳漏が多量にでている成人 2 人について、食後 60 分、120 分に AM-715 を各々 200mg, 400mg を内服させた。

ii) 実験成績：血中濃度は 200mg 内服例は $0.49 \mu\text{g/ml}$ (120 分後), 400mg 内服例で $1.22 \mu\text{g/ml}$ (60 分後) であった。

耳漏内濃度は 200mg 投与例は内服後 120 分で $0.37 \mu\text{g/ml}$, 240 分で $0.47 \mu\text{g/ml}$, 400mg 投与例では 120 分 $0.54 \mu\text{g/ml}$, 180 分で $0.64 \mu\text{g/ml}$ であった。

臨 床 成 績

耳鼻咽喉科領域各種感染症について AM-715 投与による治療を行なった。

薬剤の投与法は、15 才以上の成人に 1 日量 600mg を 3 回に分けて内服させた。

治療効果の判定は、投与 5 日間以内に治癒したものを著効、7 日以内に治癒したものを有効、7 日以上用したものをやや有効、効果のないものを無効と判定した。

i) 化膿性中耳炎

37 例に使用し、内訳は急性中耳炎 14 例、慢性中耳炎急性増悪 23 例である。主な原因菌は *S. pneumoniae* 3 例, *H. influenzae* 1 例, *S. aureus* 15 例, *P. aeruginosa* 5 例, *Proteus mirabilis* 1 例である。

臨床効果は著効 20 例, 有効 9 例, やや有効 1 例, 無効 5 例, 脱落 2 例で中耳炎全体として

の有効率は 78% であった。内訳は急性中耳炎 100%, 慢性中耳炎急性増悪 61.2% である。

無効例はいずれも慢性中耳炎急性増悪例で菌は、*S. aureus* 2 例, β -*Streptococcus* Group A 1 例, *P. aeruginosa* + *P.morganii* + *S. epidermidis* の混合感染 1 例であった。

脱落は浮動性メマイ感のため 3 日間服用で中止が 1 例, 7 日目で来院せずが 1 例である。

ii) 扁桃炎および咽頭炎扁桃炎 20 例, 咽頭炎 5 例で合計 25 例である。主な検出菌は β -*Streptococcus* Group A 17 例, *S. pneumoniae* 2 例, *H. influenzae* 3 例, *S. aureus* 2 例である。なお α -*Streptococcus*, γ -*Streptococcus*, *Neisseria*, *H. parahaemolyticus*, *H. parainfluenzae* などは咽頭の resident flora として扱い、これらの菌を検出しても原因菌と

Table 4 Clinical effect of AM-715

Diagnosis		Effect					Total	Effective- ness rate (%)
		Excellent	Moderate	Fair	Poor	Drop		
Otitis media	Acute	8	6				14	100
	Chronic (exacerbation)	12	3	1	5	2	23	65.2
Sinuitis	Acute	1	1		1	1	4	50.0
	Chronic (exacerbation)	4	1			1	6	83.3
Acute tonsillitis		10	6	1	3		20	80.0
Pharyngitis	Acute		3		1		4	75.0
	Chronic (exacerbation)	1					1	
Otitis externe. Furuncle of ear		1	2				3	100
Furuncle of nose			1	1			2	50.0
Other		1					1	
Total		38	23	3	10	4	78	78.2

して扱わなかった。

臨床効果は扁桃炎で著効10例，有効6例，やや有効1例，無効3例，咽頭炎では著効1例，有効3例，無効1例である。有効率は扁桃炎80%，咽頭炎80%であった。

無効例の内訳は，原因細菌を検出できないものの2例， β -Streptococcus Group A および *S. pneumoniae* 各々1例であった。一例をあげると15才の腺窩性扁桃炎患者は初診時に咽頭より β -Streptococcus Group A を検出し，白血球数も1万以上であったが，本剤を7日間服用したところ咽頭痛，発熱，膿栓，発赤が改善した。7日目に細菌検査をおこない薬剤投与も中止したところ，その夜に再び発熱，咽頭痛が出現した。7日目の細菌検査では初診時と同じ β -Streptococcus Group A であった。 β -

Streptococcus Group A を完全に除菌するには，さらに長期間の服用が必要なのかもしれない。

iii) 副鼻腔炎

10例に使用し，著効5例，有効2例，無効1例，脱落2例で有効率70%であった。主な菌は，*S. pneumoniae* 4例，*H. influenzae* 2例，*P. aeruginosa* 1例などである。脱落例のうち1例はメマイ感のため，他の1例は途中で通院しなくなったためである。

iv) 副作用

本剤が原因と推定された副作用は3例にみられ，2例は浮動性メマイ感，1例は嘔気および下痢であった。メマイ感は2/78 (2.5%)，嘔気，下痢 1/78 (1.3%) でいずれも投与中止又は終了により症状は消失した。

総括ならびに考察

対象症例のうち78.2%が著効および有効で，きわめて高い有効率を得た。疾患別に検出菌のMICと臨床効果の関係をみると，中耳炎症例では *S. aureus* はMICの良いものは一般に良好な臨床効果をえたが，2例はそれぞれ0.78 μ g/ml，1.56 μ g/mlと良好なMICながら臨床的には無効であった。*S. pneumoniae* は

6.25 μ g/mlと感受性がやや低下している株でも著効や有効症例であった。このような差は急性中耳炎と慢性中耳炎急性増悪という病態のちがいに由来するものであろうか。

耳漏中へのAM-715の濃度を測定すると200mg内服で最高0.47 μ g/mlであり，*P. aeruginosa*の全株と*S. aureus*の30%のMIC値

Table 5 Interrelation between MIC and clinical response of AM-715
(Otitis media)

MIC(μ g/ml)	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	$25 \leq$
Strains										
S. aureus				⊙⊙⊙	⊙⊙⊙●	⊙●	⊙			
S. epidermidis				⊙						
S. pneumoniae				○				○○○		
P. aeruginosa		⊙	⊙							

⊙ Excellent
○ Good
● Fair or Poor

Table 6 Interrelation between MIC and clinical response of AM-715
(Tonsillitis)

MIC(μ g/ml)	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	$25 \leq$
Strains										
β -Streptococcus Group A					⊙	○○	⊙○○●○	○○		
S. pneumoniae									⊙	

⊙ Excellent
○ Good
● Fair or Poor

をうわまわっていた。本剤の耳漏中への移行量からすると、*S. aureus* や *S. pneumoniae* が原因となる感染症では、各、70%、75%が無効なはずである。ところが実際は *S. aureus* 分離症例の80%、*S. pneumoniae* の100%が臨床的には有効例であり、臨床成績と基礎成績の間に不一致がみられた。

中耳炎原因菌は耳粘膜に存在するので、薬剤の中耳組織への移行は中耳粘膜内の量をもってすべきであるが、中耳粘膜は量がごく少なく中耳根治手術の時でもない簡単に採取できないなどの理由で、耳漏濃度から中耳粘膜への移行

を予測しているのが現状である。中耳炎の臨床効果をも加味すると、中耳粘膜へはわれわが測定しえたよりは多量のAM-715が移行していると考える。急性扁桃炎ではその原因菌の75%が β -Streptococcus Group A である。 β -Streptococcus Group A に対する本剤のMICと臨床効果の関係はMICが6.25 μ g/mlでも著効例がみられた反面、3.13 μ g/mlでも無効例があった。

以上のような基礎成績および臨床成績からAM-715は耳鼻咽喉科感染症治療に有用な薬剤と考える。

ま と め

1. AM-715 を耳鼻咽喉科領域感染症78例に投与し、有用性を検討したところ、78.2%が著効および有効であった。疾患別の有効率は急性中耳炎 100%, 慢性中耳炎急性増悪 61.2, 副鼻腔炎 70% および扁桃炎 80%などであった。
2. 耳鼻咽喉科感染症分離株についてAM-715 と P P A の M I C を比較するといずれも AM-715 が明らかに優っていた。
3. AM-715の耳漏中濃度を測定したところ 200mg 1 回内服では 0.47 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 400mg 1 回内服では 0.64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。
4. AM-715 は耳鼻咽喉科領域感染症に有用性が期待された。

参 考 文 献

- 1) 杉田麟也：耳鼻咽喉科領域感染症における最近の傾向について。順天堂医学 24: 284~290, 1978.
- 2) 第28回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムⅢ。AM-715, 東京, 1980.

原稿到着：昭和56年10月26日

別刷請求先：杉田麟也

〒113 東京都文京区本郷 3-1-3

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室